

XIV ENCUENTRO

Nuevos avances en oncología: biomarcadores, un reto hacia la medicina individualizada

El cáncer, responsable de 7,6 millones de muertes a nivel mundial en el año 2005, experimenta un aumento de incidencia cada año. Su tratamiento es complejo, puesto que los mismos fármacos que evitan que las células tumorales sobrevivan y se reproduzcan llevan aparejados unos efectos adversos que en ocasiones pueden llegar a limitar el tratamiento del paciente, siendo necesarias disminuciones de dosis e incluso la suspensión temporal o definitiva de un medicamento (o combinación) que está ayudando a salvar una vida. Sin embargo, desde hace años los profesionales de la oncología reclaman estrategias que permitan individualizar el tratamiento, no sólo por las implicaciones económicas que tiene administrar un medicamento que puede no ser eficaz en un subgrupo determinado de pacientes, sino porque en algunos casos el pronóstico de un paciente determinado se ve condicionado directamente por la biología del tumor que padece.

En este sentido, las investigaciones dirigidas a identificar marcadores moleculares que determinen la eficacia de un fármaco en subgrupos de pacientes dependiendo de la biología de su tumor han posibilitado administrar terapias dirigidas en los últimos tiempos. En el reciente Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) se ha puesto de manifiesto que el estado del gen KRAS en pacientes con cáncer colorrectal metastásico es determinante para saber si se responderá al tratamiento en primera línea con cetuximab, un fármaco que bloquea el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Así, los pacientes con KRAS nativo, sin mutación, encontrarán en cetuximab un tratamiento de elección, según han confirmado los estudios internacionales CRISTAL y OPUS.



Páginas 2 y 3

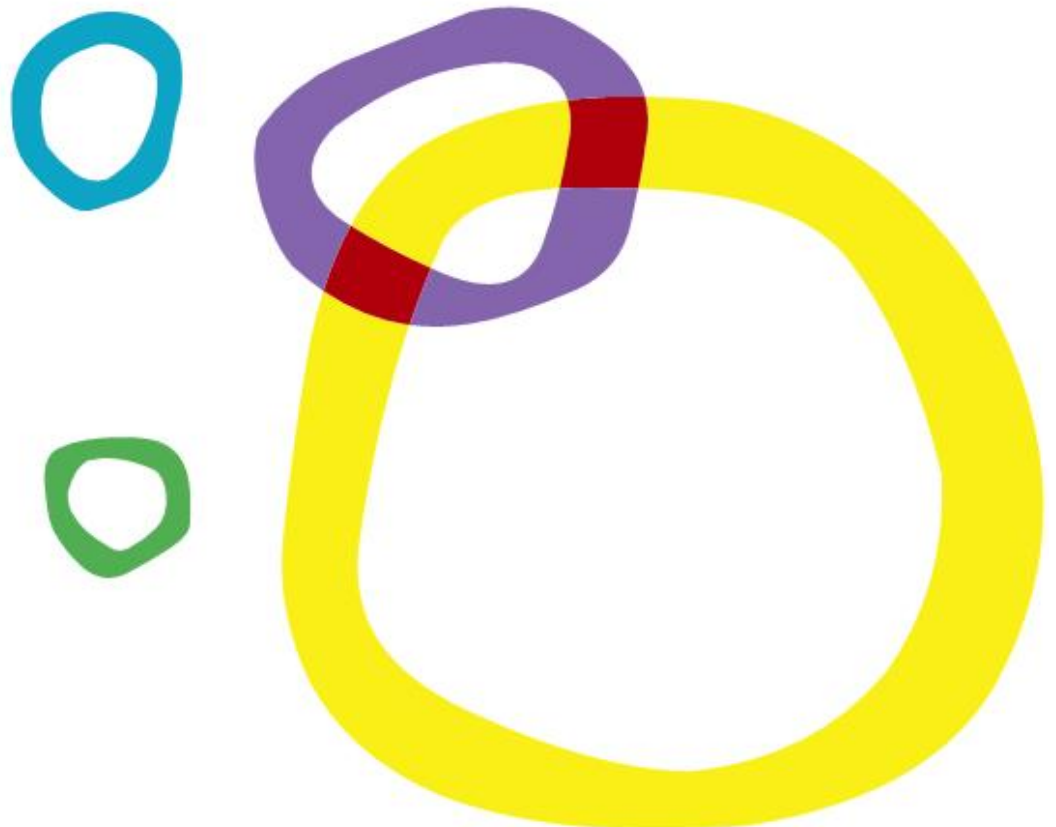
Desarrollo del debate de expertos sobre el impacto de los biomarcadores en el ámbito oncológico



Página 4

Conclusiones del XIV Encuentro Fundación Salud 2000

JULIO 2008





El gen KRAS y cetuximab, unidos en la lucha por individualizar el tratamiento



De izquierda a derecha: David Beas (Merck Serono), Luis Valenciano (Fundación Salud 2000), Rocío García (moderadora), Albert Abad (Hospital Germans Trias i Pujol), Ángel Carracedo (Instituto Medicina Legal de la Univ. de Santiago) y Jesús García-Foncillas (Clínica Univ. de Navarra).

Cecilia Ossorio
GM Madrid

Al pensar en el reto más próximo de la oncología, todo apunta a estrategias basadas en el terreno de los biomarcadores que permitan ofrecer un tratamiento individualizado para cada paciente. De hecho, como coinciden en apuntar los expertos, este objetivo se puede considerar desde ya, una realidad que da sus primeros pasos.

Este tema centró el XIV Encuentro Fundación Salud 2000, organizado en colaboración con Fundamed.

En opinión de Luis Valenciano, presidente del Consejo Científico Asesor de la Fundación Salud 2000, se trata de una cuestión muy relevante, especialmente desde el punto de vista de la sensibilización del paciente y su posible reacción ante nuevas posibilidades de tratamiento.

En el reciente Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) se han presentado resultados de dos estudios internacionales que suponen, según Albert Abad, jefe de sección del Servicio de Oncología Médica del Hospital Germans Trias i Pujol de Barcelona, "el primer resultado contundente respecto a la posibilidad de individualizar el tratamiento a una parcela concreta de pacientes". Se trata de CRYSTAL Y OPUS, los dos estudios pivotaes con cetuximab (Erbixux®) en primera línea de cáncer colorrectal metastásico que han demostrado que el estado mutacional del gen KRAS determina si un paciente se

beneficiará o no de este fármaco, que bloquea la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Esta inhibición supone a su vez la interrupción de la cascada de señalización intracelular mediada por KRAS, si bien los que presentan mutaciones en este gen lo tienen constitutivamente activado independientemente del fármaco. Por tanto, los estudios evidencian que aproxi-

“En la actualidad, el 90% de los medicamentos y biomarcadores que se están sometiendo para evaluación de la EMEA son quimioterápicos”

madamente el 65 por ciento de los pacientes tienen KRAS *Wild Type* o nativo y son los candidatos directos a recibir Erbitux® como tratamiento de elección de primera línea, combinado con quimioterapia FOLFOX o FOLFORI, en cáncer colorrectal.

Con estos resultados, Jesús García-Foncillas, director del Departamento de Oncología y Radioterapia de la Clínica Universitaria de Navarra, asegura que "es un hito que algunas agencias reguladoras consideren los biomarcadores como puntos para la decisión terapéutica".

No obstante, "el campo es mucho más amplio", como coincidieron en apuntar García-Foncillas y Ángel Carracedo, director del Instituto de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela. La tenden-

cia empezó con el HerB2 y trastuzumab (Herceptin) en cáncer de mama, pero tras este biomarcador pionero se han ido sucediendo otros de eficacia y toxicidad, como el receptor C-Kit o el factor del crecimiento plaquetario (PDGFR Alfa), en relación con tratamientos como sunitinib en sarcomas. Por tanto, la actividad de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se está enfocando en este sentido, y "prácticamente el 90 por ciento de los medicamentos y biomarcadores que se están sometiendo para evaluación en relación con respuesta son quimioterápicos", indica Carracedo. Tanto es así que, de los diez biomarcadores (cinco de seguridad y cinco de eficacia) que han sido aprobados de momento por la EMA y la agencia reguladora americana (FDA) siete son quimioterápicos.

Los marcadores biológicos marcan por tanto unas vías de actuación muy específicas que no se pueden obviar, en aras de alcanzar la máxima eficacia para una parcela de pacientes y, con ello, la rentabilidad de los tratamientos. En esta línea, García-Foncillas destacó que a partir de ahora será impensable "no dar la opción terapéutica de cetuximab a los pacientes con KRAS nativo, puesto que según el estudio Crystal pueden beneficiarse de hasta un 32 por ciento de reducción del riesgo de progresión".

Decisión ante un biomarcador

Ahora bien, en esta nueva tendencia hacia la individualización, ¿quién decide que un biomarcador es válido y debe ser llevado a la práctica clínica? A su propia pregunta, Ángel Carracedo se responde que, si bien las agencias reguladoras tienen un papel indiscutible, deben ser más activas. "De hecho, EMA y FDA han firmado un convenio específico de validación de biomarcadores para tratar de ser más rápidos". Pero las agencias no lo tienen todo en sus manos debido a la lentitud de sus trámites. Cada vez se hace más necesario que "las sociedades científicas tengan también un papel activo" que complemente la tarea de las agencias en lo referente a las recomendaciones y protocolos. En este sentido, Abad introduce otro interesante punto de vista: las agencias, en ocasiones, corren demasiado, dando más importancia a la "relevancia



Albert Abad
Jefe de Sección del Servicio de Oncología Médica del Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)

“El polimorfismo genético se puede determinar en un simple análisis de sangre y también en saliva; ya existe un chip que facilita la rutina en el hospital”



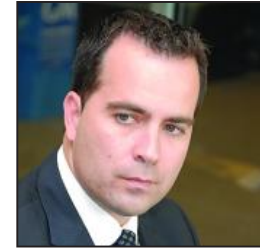
Ángel Carracedo
Director del Instituto de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela

“Algunas veces la decisión del oncólogo es muy difícil por el simple hecho de que la ficha técnica no está clara; hay que trabajar mucho en protocolización”



Jesús García-Foncillas
Director de Oncología y Radioterapia de la Clínica Universitaria de Navarra

“A partir de ahora, será impensable no dar la opción terapéutica de cetuximab a los pacientes con KRAS nativo”



David Beas
Dir. de la Unidad de Oncología de Merck Serono (división biotecnológica de Merck)

“La determinación de KRAS pasa a ser un problema de salud pública, en estos pacientes debería poder conocerse si el estatus de su gen es nativo o mutado”

matemática que a la clínica.”

Con todo, dentro de la euforia actual, Carracedo puntualizó que “cualquier biomarcador que encuentre un grupo en una investigación independiente no es necesariamente un marcador que deba ser trasladado directamente a la práctica clínica si no tiene una prueba y una replicación de que eso es cierto”. Además, aseveró que todo nuevo marcador debe estar avalado “al menos” por sociedades científicas y por agencias reguladoras, con el fin de huir de acciones sin una eficacia real.

“No todos los biomarcadores que se encuentran deben ser necesariamente trasladados a la práctica clínica, si carecen de prueba de certeza”

Sin embargo, hubo disparidad de opiniones en la mesa. “Yo no creo en las agencias reguladoras en ese sentido, pues lo que lo marca es la evidencia científica”, matizó García-Foncillas, insistiendo en que la función de la agencia es establecer qué nivel de evidencia científica se precisa para que un biomarcador tenga que ser recomendado oficialmente. A este respecto, Carracedo añadió que el papel de la agencia tiene “valor de ley” que cambia la ficha técnica del medicamento y “no hay más remedio que usarla”, pero eso no es excusa para que las sociedades científicas se relajen.

Por otro lado, a ningún experto se le escapa que, más allá de la conocida optimización del tratamiento y la reducción de efectos secundarios — que son la cuarta o quinta causa de muerte en los países occidentales, según Carracedo—, la búsqueda actual de biomarcadores pasa por una razón necesariamente económica, el coste de los fármacos. “Se acotan los nichos en aras a una base de macroeconomía”, explica García-Foncillas.

Siendo evidente el coste-efectividad de estas investigaciones, Carracedo hizo un llamamiento a la Administración pública, indicando que “debería apoyarlas y además hacer la retrospectiva a fármacos que ya están en el mercado”. Como es lógico, indicó, la inversión fuerte en la búsqueda de marcadores de predicción de respuesta para fármacos que ya están comercializados no es una iniciativa que se pueda esperar de las compañías farmacéuticas, por lo que está claro quién debe encargarse de hallar biomarcadores de fármacos de primera línea con una eficacia mínima del 50 por ciento.

Regulación de la determinación

En el caso concreto de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como cetuximab, existe la urgencia de que las agencias regulen la determinación de la prueba del gen KRAS, como afirmó Albert Abad, puesto que el oncólogo se encuentra en un conflicto a la hora de indicar o no dicho fármaco.

David Beas, director de la Unidad de Oncología de la compañía farmacéutica de Merck Serono, la división biotecnológica de la compañía química farmacéutica alemana Merck, estima que se están dando los pasos adecuados con cetuximab, que ya ha sido aprobado por el CHMP (comité científico de la EMEA). Dentro de estos pasos acertados, en breve desde Merck “haremos todo lo posible para facilitar a los profesionales sanitarios la determinación de KRAS de forma rápida y eficaz”, explica.

Prueba sencilla, pero complicada

Sin embargo, Ángel Carracedo hizo referencia a que protocolizar una prueba para determinar el fármaco más adecuado y hacerla extensiva a nivel general es “una necesidad complicada”, debido a que los medicamentos se suelen administrar en combinación. A su juicio, es imprescindible progresar en informes farmacogenéticos globales, en los que antes del tratamiento el clínico tenga unos datos que le permitan orientar la terapia más adecuada y hablarlo con su paciente. “Nosotros ya lo estamos haciendo así en cáncer colorrectal, incluyendo todos los biomarcadores que están aceptados por la EMEA”, declaró.

Por tanto, las posibilidades que ofrece cetuximab demostradas en los estudios centrados en el gen KRAS sufren el riesgo de quedar como miel en los labios. “En este momento, va a costar mucho plantearse qué hacer en primera línea con un paciente con cáncer de colon metastásico”, explica García-Foncillas, sobre todo si no conoces el estatus de KRAS, referente a lo cual añadió “y no hablamos de centros con capacidad de hacerlo, sino de la gran mayoría de los centros de este país”.

De hecho, el 99 por ciento de la asistencia oncológica en España, es decir, la práctica totalidad, no cuenta con recursos para llevar a cabo esta determinación.

Ante esta situación, sólo cabe

esperar “un sobreesfuerzo por parte de los centros médicos, que pondrán los recursos necesarios para que la determinación se ponga en marcha en un tiempo prudencial”. Según Carracedo, hay que diferenciar entre investigación y la práctica clínica de un laboratorio y, a su juicio “hay laboratorios en la mayor parte de las comunidades dotados para hacer este tipo de determinaciones”. Por tanto, Carracedo considera la oferta de la prueba como una labor de las estructuras públicas hospitalarias, “aunque, en el caso concreto de cetuximab, la industria farmacéutica ayude, poniéndose a disposición de las autoridades sanitarias de cada comunidad”.

En cuanto a la determinación de polimorfismos genéticos, Abad matizó que existe ya un chip que facilita la rutina del hospital y, por su parte, Carracedo destacó la importancia de valorar la calidad de estos chips, puesto que “hay errores en muchos laboratorios”.

“La garantía del acceso a la prueba de determinación es una labor de las estructuras públicas hospitalarias, con la ayuda de la industria farmacéutica”

En el caso concreto de la determinación de KRAS, David Beas resaltó que ante la aparición de los recientes datos presentados en la sesión plenaria de ASCO en los estudios Crystal y Opus donde en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia estándar en combinación con cetuximab con KRAS nativo se alcanzan respuestas de hasta el 60 por ciento y disminución del riesgo a la progresión de hasta el 43 por ciento, “la determinación del estado del gen KRAS pasa a ser un problema de salud pública donde todos los pacientes susceptibles de tratamiento deberían tener la posibilidad de conocer si el estado de su gen es nativo”, concluyó Beas.



Los asistentes al Café de Redacción “Nuevos Avances en Oncología”, celebrado en la sede de Contenidos e Información de Salud, momentos antes de comenzar el debate.

Conclusiones

● **Decisión Terapéutica.** Las investigaciones en el campo de los biomarcadores están permitiendo dirigir las terapias, optimizando la respuesta, reduciendo la toxicidad y rentabilizando el coste sanitario. De hecho, lo que hasta hace poco se consideraba un reto está comenzando a ser una realidad, pues las agencias reguladoras ya tienen diez biomarcadores aprobados y considerados como puntos de referencia para la decisión terapéutica. En este sentido, aunque ya había otros biomarcadores, el reciente surgimiento del gen KRAS como determinante de la eficacia de cetuximab ha supuesto un punto de inflexión en el manejo clínico del cáncer colorrectal metastásico.

● **Validación de un biomarcador.** Las agencias reguladoras cumplen un papel fundamental en la validación de los biomarcadores, pero las sociedades científicas tienen que colaborar de forma activa en este contexto.

● **Aprobaciones eficaces.** No todos los biomarcadores que identifican los grupos investigadores han de ser necesariamente introducidos en la práctica clínica. Deben contar con la evidencia suficiente y con el aval de sociedades científicas y de las agencias reguladoras para evitar caer en medidas ineficaces.

● **Papel de la Administración pública.** La inversión en la búsqueda de marcadores de predicción de respuesta debe contar con el apoyo de

la Administración pública, que ha de ocuparse especialmente de estudios retrospectivos en fármacos que ya están en el mercado.

● **Prueba de determinación.** En el caso de cetuximab, existe la necesidad de que las agencias regulen la determinación del estado mutacional del gen KRAS, para que todos los oncólogos tengan la posibilidad de realizar esta prueba a los pacientes y puedan decidir si un paciente es candidato a la terapia. Se trata de un análisis sencillo de coste bajo, pero la mayoría de las comunidades autónomas carecen de recursos suficientes para llevarlo a cabo.

● **Responsabilidad de las autoridades sanitarias.** Los expertos consideran que los centros públicos hospitalarios y las autoridades sanitarias tienen el deber de poner en marcha los recursos para que la determinación que indique el fármaco más adecuado sea una prueba accesible para todos los pacientes que lo necesiten en todo el territorio nacional. El esfuerzo de las compañías farmacéuticas en este ámbito es fundamental, pero no debe ser el único. La industria farmacéutica solicita que la iniciativa surja de la oncología médica.

● **Futuro próximo.** Atendiendo a los avances que se están experimentando, se puede esperar en un futuro cercano que los biomarcadores indiquen cada vez más respuestas en cuanto al pronóstico de una enfermedad y no sólo en el ámbito de la oncología.

